

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION
(PCT Rule 61.2)

Date of mailing (day/month/year) 02 May 2001 (02.05.01)	To: Commissioner US Department of Commerce United States Patent and Trademark Office, PCT 2011 South Clark Place Room CP2/5C24 Arlington, VA 22202 ETATS-UNIS D'AMERIQUE in its capacity as elected Office
International application No. PCT/JP00/05690	Applicant's or agent's file reference 00049
International filing date (day/month/year) 24 August 2000 (24.08.00)	Priority date (day/month/year) 24 August 1999 (24.08.99)
Applicant NAGASE, Hiroshi et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

22 March 2001 (22.03.01)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer R. Forax Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

THIS PAGE BLANK (uspto)

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

SEP 09 2002

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

TECH CENTER 1600/2900

Applicant's or agent's file reference 00049	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/JP00/05690	International filing date (day/month/year) 24 August 2000 (24.08.00)	Priority date (day/month/year) 24 August 1999 (24.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 489/06, 489/08, 471/04, A61K 31/485, 31/4738, A61P 25/04, A61K 45/00		
Applicant	TORAY INDUSTRIES, INC.	

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>8</u> sheets, including this cover sheet.
<input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:
I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input checked="" type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 22 March 2001 (22.03.01)	Date of completion of this report 13 December 2001 (13.12.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/05690

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

 the international application as originally filed the description:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the claims:

pages _____, as originally filed

pages _____, as amended (together with any statement under Article 19

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the drawings:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the sequence listing part of the description:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

 the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)). the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)). the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

 contained in the international application in written form. filed together with the international application in computer readable form. furnished subsequently to this Authority in written form. furnished subsequently to this Authority in computer readable form. The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished. The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4. The amendments have resulted in the cancellation of: the description, pages _____ the claims, Nos. _____ the drawings, sheets/fig. _____5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/05690

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

the entire international application.

claims Nos. _____ 7 _____

because:

the said international application, or the said claims Nos. _____ 7 _____ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

See supplemental sheet for continuation of Box III. 1.

the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

no international search report has been established for said claims Nos. _____ 7 _____.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 00/05690

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III. 1.

It is technically impossible to grasp the sort of chemical substances implied by the expression "compound" in Claim 7, since features such as chemical structure, properties or characteristics for specifying a chemical substance are unclear, and no specific examples are disclosed of new compounds that can be obtained by the method of evaluation described therein.

Therefore, the invention set forth in the above claim is not clear and is not fully supported, and no meaningful opinion can be expressed. (PCT Article 34(4)(a)(ii))

THIS PAGE BLANK (USPTO)

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- restricted the claims.
- paid additional fees.
- paid additional fees under protest.
- neither restricted nor paid additional fees.

2. This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- complied with.
- not complied with for the following reasons:

See supplemental sheet for continuation of Box IV. 3.

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- all parts.
- the parts relating to claims Nos. _____ 1-6 _____

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 00/05690

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV. 3.

The inventions set forth in Claims 1-4 are agents including known compounds for treating neuropathic pain, and the technical concept thereof depends on the specific physiological action of compounds having a specified structure.

On the other hand, the inventions set forth in Claims 5 and 6 are a model animal for evaluating compounds for treating neuropathic pain, and a method of evaluation using the same, and the technical concepts thereof are said animals and the application thereof.

The inventions set forth in Claims 1-4 and the inventions set forth in Claims 5 and 6 do not have any common feature other than the association with methods for treating the same condition; therefore, they differ in technical concept.

Therefore, the present application includes two or more inventions.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/JP 00/05690V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability:
citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	5, 6	YES
	Claims	1-4	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

(Documents cited in the international search report)

Document 1: EP, 577847, A1 (Toray Industries Inc.), 12 January 1994 (12.01.94)

Document 2: H. Nagase et al., "Discovery of a structurally novel opioid κ -agonist derived from 4,5-epoxymorphinan", Chem. Pharm. Bull., 1998, Vol. 46, No. 2, pp. 366-369

Document 3: H. Keita et al., "Antinociceptive effect of kappa-opioid receptor antagonist that minimally crosses the blood-brain barrier (ICI 204448) in a rat model of mono-neuropathy", Eur. J. Pharmacol., 1995, Vol. 277, No. 2-3, pp. 275-80

Document 4: Leon F. Tseng et al., "Delta-1 opioid receptor-mediated antinociceptive properties of a nonpeptidic delta opioid receptor antagonist, (-)-TAN-67, in the mouse spinal cord", J. Pharmacol. Exp. Ther., 1997, Vol. 280, No. 2, pp. 600-605

{Explanation}

The inventions set forth in Claims 1-4 do not involve an inventive step in the light of Documents 1-3.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/JP 00/05690

Documents 1 and 2 disclose compounds equivalent to the compounds in the present application, which act as selective κ -opioid receptor agonists.

Moreover, Document 3 shows that selective κ -opioid receptor agonists are effective for treating neuropathic pain mediated by this receptor.

Therefore, the use of a compound disclosed in Document 1 or 2 for neuropathic pain is obvious to a person skilled in the art.

Moreover, although direct comparison with the κ -opioid receptor agonist used in Document 3 is not possible, the effects thereof cannot be immediately considered surprising.

The inventions set forth in Claims 5 and 6 are novel and involve an inventive step.

Although Document 4 discloses causing pain in mice by using compounds mentioned in Claims 5 and 6, it is not clear that this can serve as a model for neuropathic pain. This is not obvious to a person skilled in the art from the account in Document 4.

The inventions set forth in Claims 1-6 are industrially applicable.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約

PCT

PCT 21 DEC 2001
JAPAN
PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
(PCT36条及びPCT規則70)

出願人又は代理人 の書類記号 00049	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/05690	国際出願日 (日.月.年) 24.08.00	優先日 (日.月.年) 24.08.99
国際特許分類 (IPC) Int. C17 C07D489/06, 489/08, 471/04, A61K31/485, 31/4738, A61P25/04, A61K45/00		
出願人（氏名又は名称） 東レ株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 6 ページからなる。

この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対して訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I 国際予備審査報告の基礎
- II 優先権
- III 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV 発明の単一性の欠如
- V PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ある種の引用文献
- VII 国際出願の不備
- VIII 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 22.03.01	国際予備審査報告を作成した日 13.12.01
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 上條 のぶよ 4P 3040 上條

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

THIS PAGE BLANK (uspto)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。PCT規則70.16, 70.17)

 出願時の国際出願書類

<input type="checkbox"/> 明細書	第 _____	ページ、	出願時に提出されたもの
明細書	第 _____	ページ、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書	第 _____	ページ、	付の書簡と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 請求の範囲	第 _____	項、	出願時に提出されたもの
請求の範囲	第 _____	項、	PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲	第 _____	項、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲	第 _____	項、	付の書簡と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 図面	第 _____	ページ/図、	出願時に提出されたもの
図面	第 _____	ページ/図、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面	第 _____	ページ/図、	付の書簡と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分	第 _____	ページ、	出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分	第 _____	ページ、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分	第 _____	ページ、	付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
- PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
- 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- この国際出願に含まれる書面による配列表
- この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
- 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
- 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
- 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
- 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- 明細書 第 _____ ページ
- 請求の範囲 第 _____ 項
- 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (uspto)

III. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

国際出願全体

請求の範囲 7

理由：

この国際出願又は請求の範囲 7 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 7 に記載の「化合物」がどのような化学物質であるのかにつき、化学物質を特定するための化学構造、物性・特性等が不明であるので技術的に把握できず、また記載された評価方法により新たに得られた化合物の具体例も何ら開示されていない。

したがって上記請求の範囲に係る発明は明瞭でなく、かつ十分な裏付けもないので、有意義な見解を示すことができない。（PCT34条(4)(a)(ii)）

明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 _____ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

請求の範囲 7 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすことができない。

書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

請求の範囲を減縮した。

追加手数料を納付した。

追加手数料の納付と共に異議を申立てた。

請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2. 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

満足する。

以下の理由により満足しない。

請求の範囲1－4に係る発明は、公知化合物を含む神経因性疼痛(neuropathic pain)の治療剤であり、その技術的思想は特定構造の化合物が有する特定の生理学的作用に依存している。

一方、請求の範囲5、6に係る発明は、神経因性疼痛の治療に有用な化合物を評価するためのモデル動物及びそれを用いた評価方法であり、該動物、及びその利用方法自体に技術的思想があると認められる。

請求の範囲1－4の発明と、請求の範囲5、6に係る発明は、同一疾患の治療方法に関連するという点以外には技術的な共通点がなく、したがってそれらの技術的思想は異なる。

したがって、本願には二以上の発明がある。

4. したがって、この国際予備審査報告書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

すべての部分

請求の範囲 _____ 1-6 _____ に関する部分

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条 (PCT35条(2)) に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲 1-6 有
請求の範囲

進歩性 (I S)

請求の範囲 5, 6 有
請求の範囲 1-4 無

産業上の利用可能性 (I A)

請求の範囲 1-6 有
請求の範囲

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

(国際調査報告に引用された文献)

文献1 : EP 577847 A1 (TORAY INDUSTRIES, INC.) 12.1月.1994 (12.01.94)

文献2 : Nagase, H., et al., Discovery of a structurally novel opioid
 κ -agonist derived from 4, 5-epoxymorphinan,
Chem. Pharm. Bull. 1998, Vol. 46, No. 2, p. 366-369文献3 : Keita, H et al., Antinociceptive effect of a kappa-opioid
receptor agonist that minimally crosses the blood-brain barrier
(ICI 204448) in a rat model of mononeuropathy,
Eur. J. Pharmacol. 1995, Vol. 277, No. 2-3, p. 275-80文献4 : Tseng, Leon F., et al, Delta-1 opioid receptor-mediated
antinociceptive properties of a nonpeptidic delta opioid
receptor agonist, (-)-TAN-67, in the mouse spinal cord,
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997, Vol. 280, No. 2, p. 600-605

(説明)

請求の範囲1-4に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献1-3より
進歩性を有しない。文献1及び2には、本願の化合物に相当する化合物が、 κ -オピオイド受容体に選択的なアゴニストとして作用することが記載されている。一方、文献3には、 κ -オピオイド受容体に選択的なアゴニストが、この受容体を介して神経傷害性疼痛(神経因性疼痛、neuropathic pain)に治療効果を有することが記載されている。

したがって、文献1及び2の化合物を神経傷害性疼痛に用いてみると、当業者に自明の事項である。

そしてこの場合の効果についても、文献3で用いられた κ -受容体アゴニストとの直接的な比較はなされておらず、格別のものであるとは直ちに認められない。

(補充欄に続く)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

補充欄（いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること）

第 V 欄の続き

請求の範囲 5, 6 に記載された発明は新規性、及び、進歩性を有する。
文献 4 には、請求の範囲 5, 6 に記載の化合物を用いて、マウスに疼痛を引き起こすことが記載されているものの、これが神経因性疼痛のモデルとなりうるか不明である。このことはまた、文献 4 の記載からは当業者に自明であったとも認められない。

請求の範囲 1 – 6 に係る発明は、産業上の利用可能性を有する。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約に基づく国際出願

願書

出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。

受理官庁記入欄	
国際出願番号	
国際出願日 8.01	
(受付印) 受領印	
出願人又は代理人の類記号 (希望する場合、最大12字) 00049	

第Ⅰ欄 発明の名称

神経因性疼痛治療剤および神経因性疼痛のモデル動物

第Ⅱ欄 出願人

氏名(名称)及びあて名: (姓・名の前に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

東レ株式会社 TORAY INDUSTRIES, INC.

〒 103-8666 日本国東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

2-1, Nihonbashi Muromachi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8666 Japan

この欄に記載した者は、
発明者である。

電話番号:
03-3245-5648

ファクシミリ番号:
047-350-6062

加入電信番号:
J22623

国籍(国名): 日本国 Japan

住所(国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の
指定国についての出願人である:
 すべての指定国 米国を除くすべての指定国 米国のみ 追記欄に記載した指定国

第Ⅲ欄 その他の出願人又は発明者

氏名(名称)及びあて名: (姓・名の前に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

長瀬 博 NAGASE Hiroshi

この欄に記載した者は
次に該当する:

出願人のみである。

出願人及び発明者である。

発明者のみである。
(ここに印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍(国名): 日本国 Japan

住所(国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の
指定国についての出願人である:
 すべての指定国 米国を除くすべての指定国 米国のみ 追記欄に記載した指定国

その他の出願人又は発明者が統葉に記載されている。

第Ⅳ欄 代理人又は共通の代表者、通知のあて名

次に記載された者は、国際機関において出願人のため行動する:

代理人

共通の代表者

氏名(名称)及びあて名: (姓・名の前に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

電話番号:

ファクシミリ番号:

加入電信番号:

通知のためのあて名: 代理人又は共通の代表者が選任されておらず、上記枠内に特に通知が送付されるあて名を記載している場合は、印を付す。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第三欄の続き その他の出願人又は発明者

この欄に記載しないときは、この用紙を顎面に含めないこと。

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の前に記載：法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

遠藤 孝 ENDO Takaishi

〒 253-0071 日本国神奈川県茅ヶ崎市萩園 1586-4

1586-4, Hagizono, Chigasaki-shi, Kanagawa
253-0071 JAPANこの欄に記載した者は、
次に該当する： 出願人のみである。 出願人及び発明者である。 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍（国名）： 日本国 Japan

住所（国名）： 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の
指定国についての出願人である：
 すべての指定国 米国を除くすべての指定国 米国のみ 追記欄に記載した指定国

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の前に記載：法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

川村 邦昭 KAWAMURA Kuniaaki

〒 248-0034 日本国神奈川県鎌倉市津西 1-20-33

1-20-33, Tsunishi, Kamakura-shi, Kanagawa
248-0034 JAPANこの欄に記載した者は、
次に該当する： 出願人のみである。 出願人及び発明者である。 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍（国名）： 日本国 Japan

住所（国名）： 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の
指定国についての出願人である：
 すべての指定国 米国を除くすべての指定国 米国のみ 追記欄に記載した指定国

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の前に記載：法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

田中 利明 TANAKA Toshiaki

〒 249-0004 日本国神奈川県逗子市沼間 1-11-24

1-11-24, Numama, Zushi-shi, Kanagawa
249-0004 JAPANこの欄に記載した者は、
次に該当する： 出願人のみである。 出願人及び発明者である。 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍（国名）： 日本国 Japan

住所（国名）： 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の
指定国についての出願人である：
 すべての指定国 米国を除くすべての指定国 米国のみ 追記欄に記載した指定国

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の前に記載：法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

鈴木 知比古 SUZUKI Tomohiko

〒 215-0005 日本国神奈川県川崎市麻生区千代ヶ丘 6-6-9

6-6-9, Chiyogaoka, Asao-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa
215-0005 JAPANこの欄に記載した者は、
次に該当する： 出願人のみである。 出願人及び発明者である。 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍（国名）： 日本国 Japan

住所（国名）： 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の
指定国についての出願人である：
 すべての指定国 米国を除くすべての指定国 米国のみ 追記欄に記載した指定国 その他の出願人又は発明者が他の欄に記載されている。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第三欄の続き その他の出願人又は発明者

この範囲を記載しないときは、この用紙を廻査に含めないこと。

氏名(名称)及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

この欄に記載した者は、
次に該当する:

鈴木 勉 SUZUKI T s u t o m u

出願人のみである。

〒 235-0045 日本国神奈川県横浜市磯子区洋光台 5-4-23-401

出願人及び発明者である。5-4-23-401, Youkoudai, Isogo-ku, Yokohama-shi, Kanagawa
235-0045 JAPAN発明者のみである。
(ここに印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍(国名): 日本国 Japan

住所(国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の

すべての指定国米国を除くすべての指定国米国のみ追記欄に記載した指定国

指定国についての出願人である:

氏名(名称)及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

この欄に記載した者は、
次に該当する:

倉石 泰

KURAISHI Yasushi

出願人のみである。

〒 939-2728 日本国富山県婦負郡婦中町螢川 68-27

出願人及び発明者である。68-27, Hotarugawa, Fuchumachi, Nei-gun, Toyama
939-2728 JAPAN発明者のみである。
(ここに印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍(国名): 日本国 Japan

住所(国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の

すべての指定国米国を除くすべての指定国米国のみ追記欄に記載した指定国

指定国についての出願人である:

氏名(名称)及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

この欄に記載した者は、
次に該当する:

白木 公康

SHIRAKI Kimiyasu

出願人のみである。

〒 930-0881 日本国富山県富山市安養坊 34-16

出願人及び発明者である。34-16, Anyoubou, Toyama-shi, Toyama
930-0881 JAPAN発明者のみである。
(ここに印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍(国名): 日本国 Japan

住所(国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の

すべての指定国米国を除くすべての指定国米国のみ追記欄に記載した指定国

指定国についての出願人である:

氏名(名称)及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

この欄に記載した者は、
次に該当する:出願人のみである。出願人及び発明者である。発明者のみである。
(ここに印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍(国名):

住所(国名):

この欄に記載した者は、次の

すべての指定国米国を除くすべての指定国米国のみ追記欄に記載した指定国

指定国についての出願人である:

その他の出願人又は発明者が他の範囲に記載されている。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第Ⅴ 未開 国の指定

規則 4.9(a)の規定に基づき次の指定を行う(該当するにレ印を付すこと; 少なくとも1つの□にレ印を付す)。

区域牛字印

AP **アリポ牛字印**: GH ガーナ Ghana, GM ガンビア Gambia, KE ケニア Kenya, LS レソト Lesotho, MW マラウイ Malawi, SD スーダン Sudan, SL シエラ・レオーネ Sierra Leone, SZ スワジランド Swaziland, TZ タンザニア United Republic of Tanzania, UG ウガンダ Uganda, ZW ジンバブエ Zimbabwe, 及びハラブロトコルと特許協力条約の締約国である他の国

EA ヨーラシア牛字印: AM アルメニア Armenia, AZ アゼルバイジャン Azerbaijan, BY ベラルーシ Belarus, KG キルギス Kyrgyzstan, KZ カザフスタン Kazakhstan, MD モルドバ Republic of Moldova, RU ロシア Russian Federation, TJ タジキスタン Tajikistan, TM トルクメニスタン Turkmenistan, 及びヨーラシア特許条約と特許協力条約の締約国である他の国

EP ヨーロッパ牛字印: AT オーストリア Austria, BE ベルギー Belgium, CH and LI スイス及びリヒテンシュタイン Switzerland and Liechtenstein, CY キプロス Cyprus, DE ドイツ Germany, DK デンマーク Denmark, ES スペイン Spain, FI フィンランド Finland, FR フランス France, GB 英国 United Kingdom, GR ギリシャ Greece, IE アイルランド Ireland, IT イタリア Italy, LU ルクセンブルク Luxembourg, MC モナコ Monaco, NL オランダ Netherlands, PT ポルトガル Portugal, SE スウェーデン Sweden, 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である他の国

OA OAP I 牛字印: BF ブルキナ・ファソ Burkina Faso, BJ ベナン Benin, CF 中央アフリカ Central African Republic, CG コンゴ Congo, CI コートジボアール Côte d'Ivoire, CM カメルーン Cameroon, GA ガボン Gabon, GN ギニア Guinea, GW ギニア・ビサオ Guinea-Bissau, ML マリ Mali, MR モーリタニア Mauritania, NE ニジェール Niger, SN セネガル Senegal, TD チャード Chad, TG トogo Togo, 及びアフリカ知的所有機関のメンバー国と特許協力条約の締約国である他の国(他の種類の保護又は取扱いを求める場合は点線に記載する)

■ 内牛字印(他の種類の保護又は取扱いを求める場合には点線上に記載する)

AE アラブ首長国連邦 United Arab Emirates

AL アルバニア Albania

AM アルメニア Armenia

AT オーストリア Austria

AU オーストラリア Australia

AZ アゼルバイジャン Azerbaijan

BA ボスニア・ヘルツェゴビナ Bosnia and Herzegovina

BB バルバドス Barbados

BG ブルガリア Bulgaria

BR ブラジル Brazil

BY ベラルーシ Belarus

CA カナダ Canada

CH and LI スイス及びリヒテンシュタイン Switzerland and Liechtenstein

CN 中国 China

CR コスタリカ Costa Rica

CU キューバ Cuba

CZ チェコ Czech Republic

DE ドイツ Germany

DK デンマーク Denmark

DM ドミニカ Dominica

EE エストニア Estonia

ES スペイン Spain

FI フィンランド Finland

GB 英国 United Kingdom

GD グレナダ Grenada

GE グルジア Georgia

GH ガーナ Ghana

GM ガンビア Gambia

HR クロアチア Croatia

HU ハンガリー Hungary

ID インドネシア Indonesia

IL イスラエル Israel

IN インド India

IS アイスランド Iceland

JP 日本 Japan

KE ケニア Kenya

KG キルギス Kyrgyzstan

KP 北朝鮮 Democratic People's Republic of Korea

KR 韓国 Republic of Korea

KZ カザフスタン Kazakhstan

LC セント・ルシア Saint Lucia

LK スリ・ランカ Sri Lanka

LR リベリア Liberia

LS レソト Lesotho

LT リトアニア Lithuania

LU ルクセンブルク Luxembourg

LV ラトヴィア Latvia

MA モロッコ Morocco

MD モルドバ Republic of Moldova

MG マダガスカル Madagascar

MK マケドニア旧ユーゴースラヴィア共和国 The former Yugoslav Republic of Macedonia

MN モンゴル Mongolia

MW マラウイ Malawi

MX メキシコ Mexico

NO ノルウェー Norway

NZ ニュージーランド New Zealand

PL ポーランド Poland

PT ポルトガル Portugal

RO ルーマニア Romania

RU ロシア Russian Federation

SD スーダン Sudan

SE スウェーデン Sweden

SG シンガポール Singapore

SI スロヴェニア Slovenia

SK スロバキア Slovakia

SL シエラ・レオーネ Sierra Leone

TJ タジキスタン Tajikistan

TM トルクメニスタン Turkmenistan

TR トルコ Turkey

TT トリニダッド・トバゴ Trinidad and Tobago

TZ タンザニア United Republic of Tanzania

UA ウクライナ Ukraine

UG ウガンダ Uganda

US 米国 United States of America

UZ ウズベキスタン Uzbekistan

VN ヴィエトナム Viet Nam

YU ユーゴースラヴィア Yugoslavia

ZA 南アフリカ共和国 South Africa

ZW ジンバブエ Zimbabwe

下の□は、この様式の施行後に特許協力条約の締約国となった国を指定するためのものである

.....

指定の確認の宣言: 出願人は、上記の指定に加えて、規則 4.9(b)の規定に基づき、特許協力条約の下で認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、この宣言から除く旨の表示を追記欄にした場合は、指定から除外される。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から 15 月が経過する前にその確認がなされない場合は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。(指定の確認(料金を含む)は、優先日から 15 月以内に受理官庁へ提出しなければならない。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第VI欄 優先権主張

他の優先権の主張（先の出願）が追記欄に記載されて

先の出願日 (日、月、年)	先の出願番号	先の出願		
		国内出願：国名	広域出願：*広域官庁名	国際出願：受理官庁名
(1) 24. 08. 99	平成11年特許願 第236778号	日本国 Japan		
(2)				
(3)				

上記()の番号の先の出願（ただし、本国原出願が提出される受理官庁に対して提出されたものに限る）のうち、次の()の番号のものについては、出願書類の認証原本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁（日本国特許庁の長官）に対して請求している。

(1)

*先の出願が、ARIPOの特許出願である場合には、その先の出願を行った工業所有権の保護のためのパリ条約同盟国の少なくとも1ヶ国を追記欄に表示しなければならない（規則4. 10(b)(ii)）。追記欄を参照。

第VII欄 國際調査機関

國際調査機関（ISA）の選択	先の調査結果の利用請求：当該調査の照会（先の調査が、國際調査機関によって既に実施又は請求されている場合）
ISA/JP	出願日（日、月、年） 出願番号 国名（又は広域官庁）

第VIII欄 照合欄：出願の言語

この国際出願の用紙の枚数は次のとおりである。

頼書	5枚
明細書（配列表を除く）	22枚
請求の範囲	5枚
要約書	1枚
図面	8枚
明細書の配列表	枚
合計	41枚

この国際出願には、以下にチェックした書類が添付されている。

1. 手数料計算用紙
2. 納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面
3. 国際事務局の口座への振込みを証明する書面
4. 別個の記名押印された委任状
5. 包括委任状の写し
6. 記名押印（署名）の説明書
7. 国際出願の翻訳文（翻訳に使用した言語名を記載する）
8. 寄託した微生物又は他の生物材料に関する書面
9. ヌクレオチド又はアミノ酸配列表（フレキシブルディスク）
10. その他（書類名を詳細に記載する）

要約書とともに提示する図面：

本国際出願の使用言語名：日本語

第IX欄 提出者の記名押印

もとの氏名（名称）を記載し、その次に押印する。

東レ株式会社



長瀬



田中 利明

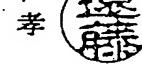


倉石

泰



遠藤



鈴木 知比古



白木

公康



川村



鈴木 勉



1. 国際出願として提出された書類の実際の受理の日

3. 国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であって

その後期間内に提出されたものの実際の受理の日（訂正日）

4. 特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日

5. 出願人により特定された
国際調査機関

ISA/JP

6. 調査手数料未払いにつき、国際調査機関に
調査用写しを送付していない

2. 図面

 受理された 不足図面がある

国際調査機関記入欄

記録原本の受理の日

THIS PAGE BLANK (USPTO)



PCT

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TORAY INDUSTRIES, INC.
2-1, Nihonbashi Muromachi 2-chome
Chuo-ku
Tokyo 103-8666
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 19 September 2000 (19.09.00)	IMPORTANT NOTIFICATION	
Applicant's or agent's file reference 00049 ✓	International application No. PCT/JP00/05690 ✓	

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

TORAY INDUSTRIES, INC. (for all designated States except US)
NAGASE, Hiroshi et al (for US)

International filing date : 24 August 2000 (24.08.00) ✓
 Priority date(s) claimed : 24 August 1999 (24.08.99) ✓
 Date of receipt of the record copy by the International Bureau : 12 September 2000 (12.09.00)
 List of designated Offices :
 EP :AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE
 National :CA,CN,JP,US ✓

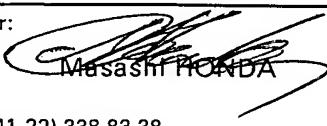
ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- time limits for entry into the national phase
- confirmation of precautionary designations
- requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer:  Masashi HONDA
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約

E P · U S

P C T

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 00049	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。		
国際出願番号 PCT/JPOO/05690	国際出願日 (日.月.年) 24.08.00	優先日 (日.月.年) 24.08.99	
出願人(氏名又は名称) 東レ株式会社			

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。
 この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。
 この国際出願に含まれる書面による配列表
 この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表
 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。
 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は 出願人が提出したものと承認する。

次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は 出願人が提出したものと承認する。

第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1ヶ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、
第 図とする。 出願人が示したとおりである。

なし

出願人は図を示さなかった。

本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. 請求の範囲 7 は、有意義な国際調査をできる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
 請求の範囲 7 に記載の「化合物」がどのような化学物質であるのかにつき、化学物質を特定するための化学構造、物性・特性等が不明であるので技術的に把握できず、また記載された評価方法により得られる化合物の具体例も開示されていないので、有意義な国際調査なし得る程度にまで所定の要件を満たしていない。（PCT17条(2)(a)(ii)）
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1 - 4 に係る発明は、公知化合物を含む神経因性疼痛（neuropathic pain）の治療剤であり、その技術的思想は特定構造の化合物が有する特定の生理学的作用に依存している。

一方、請求の範囲 5、6 に係る発明は、神経因性疼痛の治療に有用な化合物を評価するためのモデル動物及びそれを用いた評価方法であり、該動物、及びその利用方法自体に技術的思想があると認められる。

請求の範囲 1 - 4 の発明と、請求の範囲 5、6 に係る発明は、同一疾患の治療方法に関連するという点以外には技術的な共通点がなく、したがってそれらの技術的思想は異なる。

したがって、本願には二以上の発明がある。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPS)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D 489/06, 489/08, 471/04, A61K 31/485, 31/4738,
A61P 25/04, A61K 45/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D 489/06, 489/08, 471/04, A61K 31/485, 31/4738,
A61P 25/04, A61K 45/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN),
MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP, 577847, A1 (TORAY INDUSTRIES, INC.), 12.1月.1994 (12.01.94), 明細書中に日本国特許 2525552 号として引用 & WO, 93/15081, A1 & JP, 5-509616, A	1-4
Y	Nagase, H., et al., 'Discovery of a structurally novel opioid κ -agonist derived from 4,5-epoxymorphinan' Chem. Pharm. Bull. (1998), Vol. 46, No. 2, p. 366-369, 明細書中に引用	1-4

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 14.11.00	国際調査報告の発送日 28.11.00
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 新留 豊 4C 9639 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	Keita, H. et al., 'Antinociceptive effect of a kappa-opioid receptor agonist that minimally crosses the blood-brain barrier (ICI 204448) in a rat model of mononeuropathy' Eur. J. Pharmacol. (1995), Vol. 277, No. 2-3, p. 275-80, 「Discussion」 参照	1-4
A	Martin, Thomas J., et al., 'Anti-allodynic actions of intravenous opioids in the nerve injured rat: potential utility of heroin and dihydroetorphine against neuropathic pain' Eur. J. Pharmacol. (1998), 357(1), 25-32	1-4
A	Tseng, Leon F., et al, 'Delta-1 opioid receptor-mediated antinociceptive properties of a nonpeptidic delta opioid receptor agonist, (-)-TAN-67, in the mouse spinal cord' J. Pharmacol. Exp. Ther. (1997), Vol. 280, No. 2, p. 600-605 明細書中に引用	5-6

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年3月1日 (01.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/14383 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 489/06, 489/08, 471/04, A61K 31/485, 31/4738, A61P 25/04, A61K 45/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/05690

(22) 国際出願日: 2000年8月24日 (24.08.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/236778 1999年8月24日 (24.08.1999) JP 24 Feb 02/3unus

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP]; 〒103-8666 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 長瀬 博 (NAGASE, Hiroshi) [JP/JP]; 〒247-0063 神奈川県鎌倉市梶原2-10-4 Kanagawa (JP). 遠藤 孝 (ENDO, Takashi) [JP/JP]; 〒253-0071 神奈川県茅ヶ崎市萩園1586-4

Kanagawa (JP). 川村邦昭 (KAWAMURA, Kuniaki) [JP/JP]; 〒248-0034 神奈川県鎌倉市津西1-20-33 Kanagawa (JP). 田中利明 (TANAKA, Toshiaki) [JP/JP]; 〒249-0004 神奈川県逗子市沼間1-11-24 Kanagawa (JP). 鈴木知比古 (SUZUKI, Tomohiko) [JP/JP]; 〒215-0005 神奈川県川崎市麻生区千代ヶ丘6-6-9 Kanagawa (JP). 鈴木 勉 (SUZUKI, Tsutomu) [JP/JP]; 〒235-0045 神奈川県横浜市磯子区洋光台5-4-23-401 Kanagawa (JP). 倉石 泰 (KURAISHI, Yasushi) [JP/JP]; 〒939-2728 富山県婦負郡婦中町螢川168-27 Toyama (JP). 白木公康 (SHIRAKI, Kimiyasu) [JP/JP]; 〒930-0881 富山市安養坊34-16 Toyama (JP).

(81) 指定国(国内): CA, CN, JP, US.

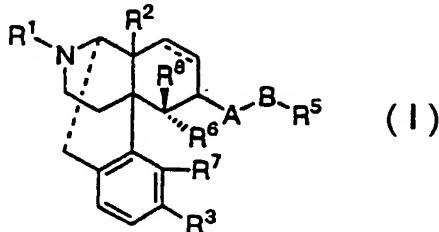
(84) 指定国(広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: REMEDIES FOR NEUROPATHIC PAIN AND MODEL ANIMALS OF NEUROPATHIC PAIN

(54) 発明の名称: 神経因性疼痛治療剤および神経因性疼痛のモデル動物



(57) Abstract: Remedies for neuropathic pain which contain as the active ingredient compounds represented by general formula (I) (wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, A and B are each as defined in the description) or pharmaceutically acceptable salts thereof; and model animals prepared by administering (+)-4a-(3-hydroxyphenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahydro-trans-quinolino[2,3-g]isoquinoline. These remedies and model animals enable drug therapy for neuropathic pain and, moreover, evaluation of the therapeutic effects of compounds on neuropathic pain.

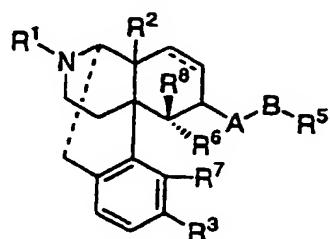
WO 01/14383 A1

[続葉有]



(57) 要約:

一般式(I)



(I)

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、A、Bは明細書記載の定義に同じ)で表される化合物、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする神経因性疼痛治療剤、並びに、(+)-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-1,2,3,4,4a,5,12,12a-オクタヒドロ-トランス-キノリノ[2,3-g]イソキノリンの投与により作製されるモデル動物。本発明により、神経因性疼痛の薬物療法が可能になる。また、化合物の神経因性疼痛に対する治療効果を評価できる。

明細書

神経因性疼痛治療剤および神経因性疼痛のモデル動物

技術分野

本発明は、オピオイドκ受容体作動性化合物を有効成分とする神経因性疼痛治療剤に関する。また、本発明は、神経因性疼痛のモデル動物、該モデルの作製方法、該モデルを用いる神経因性疼痛の治療に有効な化合物の評価方法、該評価方法により得られる神経因性疼痛治療に有効な化合物に関する。

背景技術

難治性疼痛の多くを占める神経因性疼痛は、組織損傷による侵害受容器の刺激がないときにでも、持続的な、耐え難い、焼けるような痛みが起こり、発作的な痛みを合併することも多い。また、疼痛部位に感覚鈍麻があつたり、軽微な刺激つまり正常時には痛みを起こさないような刺激により疼痛が誘発されるアロディニアが多くの症状で認められる。臨床的にはこれらの特徴的症状が、個々の疾患で混在している。国際疼痛学会の定義では神経系の一次的病変あるいは機能障害により生じる疼痛を神経因性疼痛といい、この神経系には末梢神経あるいは中枢神経系が含まれる。具体的には末梢神経障害（糖尿病、アルコール・他の薬物中毒、アミロイドーシス）、四肢切断、脊髄後根切断術、腕神経叢引き抜き損傷、脊髄損傷、多発性硬化症、パーキンソン症候群等に伴う疼痛や带状疱疹後神経痛、中枢性脳卒中後痛（いわゆる視床痛）などが含まれる。つまり神経因性疼痛は末梢神経あるいは中枢神経そのものへの外傷、感染や虚血などによる神経の基質的変化あるいは機能異常により生じる。

神経因性疼痛の治療においては、広く痛みの治療に用いられているモルヒネでも十分な効果が得られず、神経因性疼痛は、オピオイド鎮痛薬に抵抗することが多い。したがって、神経因性疼痛を含む難治性疼痛に対する有用な治療薬の開発が望まれているが、いまだ実現には至っていない。神経因性疼痛の治療には脊髄刺激療法、後根進入部遮断術などの外科的治療の他、γ-アミノ酪酸（GABA）

受容体作動薬のバクロフェンやN-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬のケタミンなどを慢性的に脊髄髄腔内投与する方法がある。しかしながら、これらの方法は侵襲が大きいため、より侵襲の少ない治療法が望まれ、神経因性疼痛に有用な新薬の開発は重要である。

一方、特許第2525552号に、オピオイドκ受容体作動活性を有し、鎮痛作用を有するモルヒナン誘導体が開示されているが、これら化合物の神経因性疼痛に対する治療効果は明らかではない。

神経因性疼痛に対する有用な新薬の開発には、ヒト神経因性疼痛と同様の臨床症状を示すモデル動物が不可欠である。現在、神経因性疼痛のモデル動物としては、末梢神経の切断や結紮 (G. J. Bennet & Y. K. Xie, Pain, 33: 87-107, 1988) あるいは脊髄への障害 (J. X. Hao, Pain, 45: 175-185, 1991) などがあるが、スクリーニング法としては操作が煩雑であり、簡便な神経因性疼痛のモデル動物の開発が望まれている。

一方、齧歯類、特にマウスの脊髄腔内投与法は、無麻酔下で、比較的簡便に行うことができる方法として知られている (J. L. K. Hylden & G. L. Wilcox, Eur. J. Pharmacol., 67: 313-316, 1980)。さらに、マウス脊髄腔内にNMDA (L. M. Aanonsen & G. L. Wilcox, J. Pharmacol. Exp. Ther., 243: 9-19, 1987) やsubstanceP (J. L. K. Hylden & G. L. Wilcox, Brain Res., 217: 212-215, 1981) を投与すると引っ掻き行動 (scratching)、噛みつき行動 (biting)、足舐め行動 (licking) すなわちSBL行動が発現し、疼痛が発現することが示唆されている。また、脊髄腔内に (+)-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-トランス-キノリノ[2, 3-g]イソキノリンを投与することによってマウスに痛覚過敏が発現することも報告されている (L. F. Tsengら, J. Pharmacol. Exp. Ther., 280: 600-605, 1997)。しかしながら、これらのモデル動物は薬物誘発侵害反応モデルとして示されているの

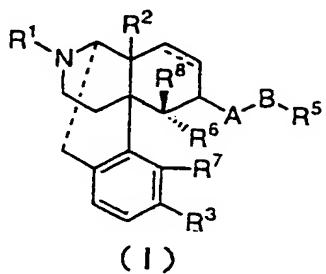
みであり、神経因性疼痛のモデルとしての有用性は明らかではない。

本発明は神経因性疼痛の治療剤を提供することを目的とする。本発明はまた、神経因性疼痛に対する薬物の治療効果を判定可能な神経因性疼痛のモデル動物、該モデル動物を用いる神経因性疼痛治療に有効な化合物の評価方法、該評価方法により得られる化合物を提供することを目的とする。

発明の開示

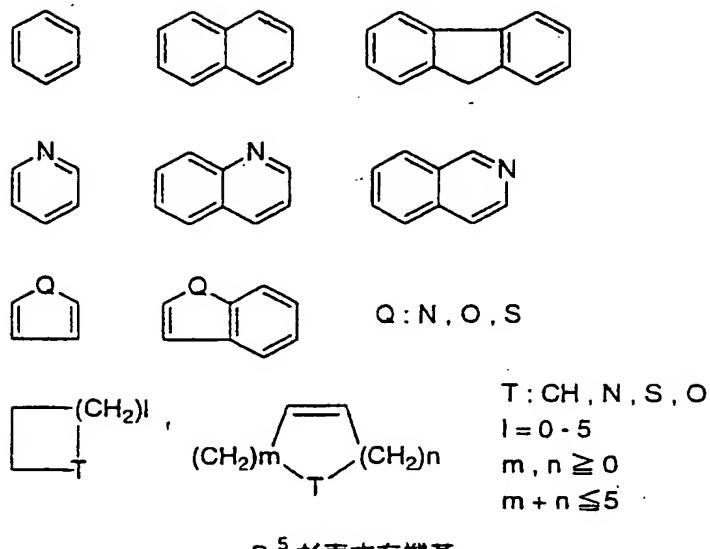
本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を行ってきた結果、一般式(I)で表される化合物が神経因性疼痛を軽減することを見出した。また、一般式(II)で表わされるオクタヒドロイソキノリン誘導体を動物に投与することにより、神経因性疼痛を発現するモデル動物を作製できることを見出し、本モデル動物が神経因性疼痛を軽減する化合物の評価に利用できることを見出して本発明を完成した。

すなわち、本発明は一般式 (I)



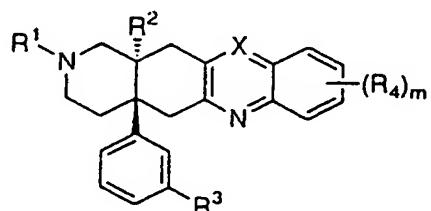
[式中、…は二重結合または単結合を表し、R¹は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数6から12のアリール、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル、炭素数1から5のフラン-2-イルアルキル、または炭素数1から5のチオフェン-2-イルアルキルを表し、R²は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルキル、-NR⁹R¹⁰を表し、R⁹は水素、炭素数1から5のアルキルを表し、R¹⁰は水素、炭素数1から5のアルキル、-C(=O)

) R^{11} を表し、 R^{11} は水素、フェニル、炭素数1から5のアルキルを表し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、または炭素数1から5のアルコキシを表し、Aは $-XC$ ($=Y$) $-$ 、 $-XC$ ($=Y$) $Z-$ 、 $-X-$ または $-XSO_2-$ (ここでX、Y、Zは各々独立して NR^4 、SまたはOを表し、 R^4 は水素、炭素数1から5の直鎖または分岐アルキル、または炭素数6から12のアリールを表し、式中 R^4 は同一または異なっていてもよい) を表し、Bは原子価結合、炭素数1から14の直鎖または分岐アルキレン (ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、およびフェノキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい)、二重結合および/または三重結合を1から3個含む炭素数2から14の直鎖または分岐の非環状不飽和炭化水素 (ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、およびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい)、またはチオエーテル結合、エーテル結合および/もしくはアミノ結合を1から5個含む炭素数1から14の直鎖または分岐の飽和または不飽和炭化水素 (ただしヘテロ原子は直接Aに結合することではなく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい) を表し、 R^5 は水素または下記の基本骨格：



を持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トルフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表し、R⁶は水素、R⁷は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、もしくはR⁶とR⁷は一緒にになって-O-、-CH₂-、-S-を表し、R⁸は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルカノイルを表す。]で表される化合物、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする神経因性疼痛治療剤である。

さらに本発明は、一般式 (II)



(II)

[式中、R¹は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数3から7のアルケニル、フラン-2-イルアルキル（ただしアルキル部の炭素は1から5である）、またはチオフェン-2-イルアルキル（ただしアルキル部の炭素は1から5である）を表し、R²は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、または炭素数1から5のアルカノイルオキシを表し、R³は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、または炭素数1から5のアルカノイルオキシ、または炭素数7から13のアラルキロキシを表し、XはC HまたはNを表し、mは0から2の整数を表し、m個のR⁴はそれぞれ別個に、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、ニトロ、アミノ、またはアルキルアミノを表す。]で表される化合物を動物に投与することにより痛み反応を発現させることを特徴とする神経因性疼痛のモデル動物、該モデルを用いる神経因性疼痛を軽減する化合物の評価方法、該評価方法により得られる化合物である。

図面の簡単な説明

図1は、化合物1の脊髄内投与により誘発される疼痛関連行動が用量依存的に増加することを示す。

図2は、化合物1の脊髄内投与により誘発される疼痛関連行動に対するG A B A B受容体作動薬のB a c l o f e nの作用を示す。

図3は、化合物1の脊髄内投与により誘発される疼痛関連行動に対するモルヒネの作用を示す。

図4は、化合物1の脊髄内投与により誘発される疼痛関連行動に対する化合物2の作用を示す。

図5は、化合物1の脊髄内投与により誘発される疼痛関連行動に対する化合物2の投与における用量依存的な抑制作用を示す。

図6は、化合物1の脊髄内投与により誘発される疼痛関連行動に対する化合物2の皮下投与における用量依存的な抑制作用を示す。

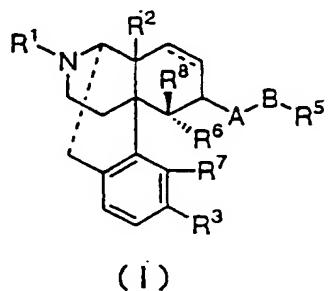
図7は、座骨神経結紮モデルにおける化合物2のアロディニアおよび痛覚過敏

抑制作用を示す。

図8は、帯状疱疹痛モデルにおける化合物2のアロディニアおよび痛覚過敏抑制作用を示す。

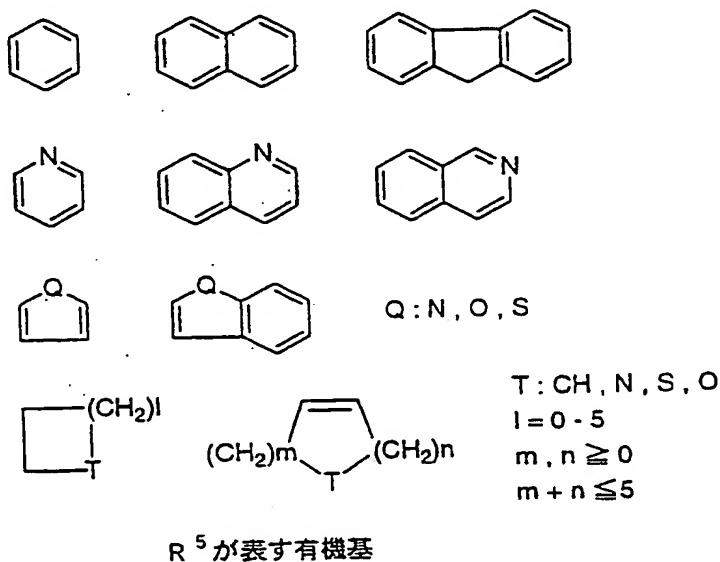
発明を実施するための最良の形態

本発明は一般式 (I)



[式中、…は二重結合または単結合を表し、R¹は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数6から12のアリール、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル、炭素数1から5のフラン-2-イルアルキル、または炭素数1から5のチオフェン-2-イルアルキルを表し、R²は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルキル、-NR⁹R¹⁰を表し、R⁹は水素、炭素数1から5のアルキルを表し、R¹⁰は水素、炭素数1から5のアルキル、-C(=O)R¹¹を表し、R¹¹は水素、フェニル、炭素数1から5のアルキルを表し、R³は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、または炭素数1から5のアルコキシを表し、Aは-XC(=Y)-、-XC(=Y)Z-、-X-または-XSO₂-（ここでX、Y、Zは各々独立してNR⁴、SまたはOを表し、R⁴は水素、炭素数1から5の直鎖または分岐アルキル、または炭素数6から12のアリールを表し、式中R⁴は同一または異なっていてもよい）を表し、Bは原子価結合、炭素数1から14の直鎖または分岐アルキレン（ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素

、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、およびフェノキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい)、二重結合および/または三重結合を1から3個含む炭素数2から14の直鎖または分岐の非環状不飽和炭化水素(ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、およびフェノキシから選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい)、またはチオエーテル結合、エーテル結合および/もしくはアミノ結合を1から5個含む炭素数1から14の直鎖または分岐の飽和または不飽和炭化水素(ただしヘテロ原子は直接Aに結合することではなく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい)を表し、R⁵は水素または下記の基本骨格:



を持つ有機基(ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トルフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい)を表し、R⁶は水素、R⁷は水素、ヒドロ

キシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、もしくはR⁶とR⁷は一緒になって-O-、-CH₂-、-S-を表し、R⁸は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルカノイルを表す。]で表される化合物、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする神経因性疼痛治療剤である。

一般式(I)で示される化合物において、R¹としては、炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルメチル、炭素数5から7のシクロアルケニルメチル、炭素数7から13のフェニルアルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル、炭素数1から5のフラン-2-イルアルキル、炭素数1から5のチオフェン-2-イル-アルキルが好ましく、特にメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジル、フェネチル、フラン-2-イル-メチル、チオフェン-2-イル-メチルが好ましい。

R²としては、水素、ヒドロキシ、ニトロ、アセトキシ、メトキシ、メチル、エチル、プロピル、アミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノが好ましく、特に水素、ヒドロキシ、ニトロ、アセトキシ、メチル、ジメチルアミノが好ましい。

R³としては、水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましく、特にヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

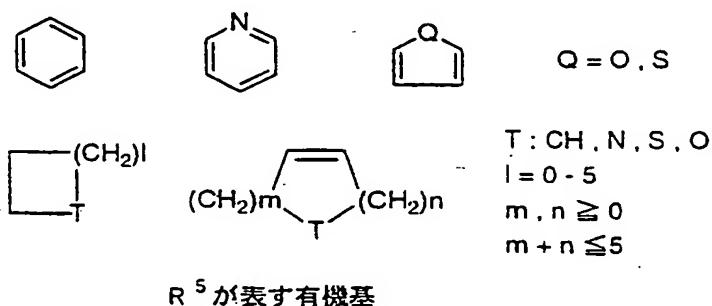
Aとしては、-NR⁴C(=O)-、-NR⁴C(=S)-、-NR⁴C(=O)O-、-NR⁴C(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=S)NR⁴-、-NR⁴C(=O)S-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-SC(=O)-、-NR⁴-、-O-、-NR⁴SO₂-、-OSO₂-が好ましく、特に-NR⁴C(=O)-、-NR⁴C(=S)-、-NR⁴C(=O)O-、-NR⁴C(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=S)NR⁴-、-NR⁴SO₂-が好ましい。

R⁴としては、水素、炭素数1から5の直鎖または分岐アルキルが好ましく、特に炭素数1から5の直鎖または分岐アルキル、中でも、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチルが好ましい。中でも-XC(=Y)-（ここで、XはN⁴、S、またはOを表し、YはOを表し、R⁴は水素または炭素数1から5のアルキルを表す）、-XC(=Y)Z-、-X-、または-XSO₂-（ここで、X

は NR^4 を表し、 Y は O または S を表し、 Z は NR^4 または O を表し、 R^4 は水素または炭素数 1 から 5 のアルキルを表す) が好ましく、特に好ましくは $-XC$ (= Y) - または $-XC$ (= Y) Z - (ここで、 X は NR^4 を表し、 Y は O を表し、 R^4 は炭素数 1 から 5 のアルキルを表す) である。

B としては、 $- (CH_2)_n -$ ($n = 0 \sim 10$) 、 $- (CH_2)_n - C (=O) -$ ($n = 1 \sim 4$) 、 $- CH=CH - (CH_2)_n -$ ($n = 0 \sim 4$) 、 $- C \equiv C - (CH_2)_n -$ ($n = 0 \sim 4$) 、 $- CH_2 - O -$ 、 $- CH_2 - S -$ 、 $- (CH_2)_2 - O - CH_2 -$ 、 $- CH=CH - CH=CH - (CH_2)_n -$ ($n = 0 \sim 4$) が好ましく、特に $- (CH_2)_n -$ ($n = 1 \sim 3$) 、 $- CH=CH - (CH_2)_n -$ ($n = 0 \sim 4$) 、 $- C \equiv C - (CH_2)_n -$ ($n = 0 \sim 4$) 、 $- CH_2 - O -$ 、 $- CH_2 - S -$ が好適な例として挙げられる。中でも炭素数 1 から 6 の直鎖アルキレン、 $- CH=CH - (CH_2)_n -$ ($n = 0 \sim 4$) 、 $- CH=CH -$ 、 $- C \equiv C -$ 、 $- CH_2 O -$ 、または、 $- CH_2 S -$ がさらに好ましい。特に $- CH=CH -$ 、または $- C \equiv C -$ が好ましい。(もちろん、これら好ましい例には上述の各種置換基による置換、置き換えがあるものも含まれる。)

R^5 としては水素または下記の基本骨格：



を持つ有機基 (ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トルフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい) が好ましく、中でも水素または下記の基本骨格：



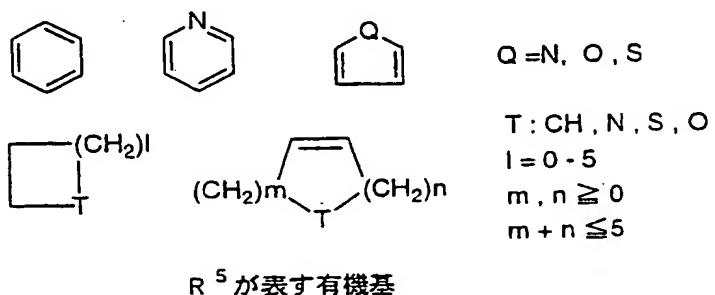
Q: O, S

 R^5 が表わす有機基

を持つ有機基（ただしこれら有機基は炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも1種以上の置換基により置換されていてもよい）が好ましい。より具体的な例としては水素、フェニル、4-メチルフェニル、3-メチルフェニル、2-メチルフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、3, 5-ジメチルフェニル、4-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、3, 4-ジヒドロキシフェニル、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、バーフルオロフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2, 4, 5-トリクロロフェニル、2, 4, 6-トリクロロフェニル、4-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、2-ブロモフェニル、4-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、4-アミノフェニル、3-アミノフェニル、2-アミノフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、2-トリフルオロメトキシフェニル、3, 4-メチレンジオキシフェニル、3-フラニル、2-フラニル、3-チエニル、2-チエニル、シクロペンチル、シクロヘキシルが好ましいが、もちろんこれらに限られるものではない。

一般式(I)で表される化合物のうち、 R^1 が炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルメチル、炭素数5から7のシクロアルケニルメチル、炭素数7から13のフェニルアルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル

、炭素数1から5のフラン-2-イルアルキル、炭素数1から5のチオフェン-2-イル-アルキルであり、R²が水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシであり、R³が水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、または炭素数1から5のアルコキシであり、Aが- XC (=Y) - (ここで、XはNR⁴、S、またはOを表し、YはOを表し、R⁴が水素または炭素数1から5のアルキルを表す)、- XC (=Y) Z -、- X -、または- XSO₂ - (ここで、XはNR⁴を表し、YはOまたはSを表し、ZはNR⁴またはOを表し、R⁴は水素または炭素数1から5のアルキルを表す)であり、Bが- (CH₂)_n - (n = 0 ~ 10)、- (CH₂)_n - C (=O) - (n = 1 ~ 4)、- CH = CH - (CH₂)_n - (n = 0 ~ 4)、- C ≡ C - (CH₂)_n - (n = 0 ~ 4)、- CH₂ - O -、- CH₂ - S -、- (CH₂)₂ - O - C H₂ -、- CH = CH - CH = CH - (CH₂)_n - (n = 0 ~ 4)であり、R⁵が水素または下記の基本骨格：



を持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トルフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい）であり、R⁶とR⁷が一緒になって-O-であり、R⁸が水素である化合物が好ましい。

中でもR¹がメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジル、フェネチル、フラン-2-イル-メチル、チオフェン-2-イル-メチルであり、R²が水素、ヒドロキシ、アセトキシであり、R³

がヒドロキシ、アセトキシ、メトキシであり、Aが $-XC$ ($=Y$) - または $-X$
 C ($=Y$) Z - (ここで、Xは NR^4 を表し、YはOを表し、 R^4 は炭素数1から
5のアルキルを表す) であり、Bが $- (CH_2)_n -$ ($n = 1 \sim 3$) 、 $-CH=C$
 $H - (CH_2)_n -$ ($n = 0 \sim 4$) 、 $-C\equiv C - (CH_2)_n -$ ($n = 0 \sim 4$) 、 $-$
 $CH_2-O -$ 、 $-CH_2-S -$ であり、 R^5 が水素または下記の基本骨格：



$Q = O, S$

R^5 が表す有機基

を持つ有機基 (ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トルフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい) であり、 R^6 と R^7 が一緒になって $-O-$ であり、 R^8 が水素である化合物が好ましい。

これら一般式(I)で表されるモルヒナン誘導体は、特許第2525552号に示される方法に従って製造することができる。

薬理学的に好ましい酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、シユウ酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩等の有機カルボン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンセンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等があげられ、中でも塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩等が好まれるが、もちろんこれに限られるものではない。

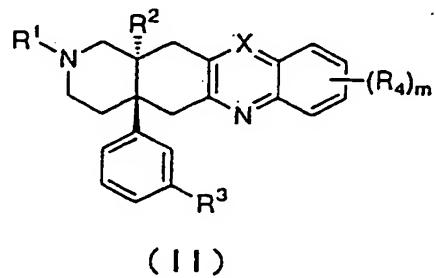
上記一般式(I)で表される化合物、またはその薬理学的に許容される塩は、鎮痛薬として広く使用されているモルヒネでは十分な治療効果が得られない神経因性

疼痛を軽減することから、神経因性疼痛治療剤として有用であることが明らかとなつた。

上記一般式(I)で表される化合物を神経因性疼痛治療剤として使用する際には、一種のみならず数種を有効成分として使用できる。これらの化合物は、医薬品用途にまで純化され、必要な安定性試験に合格した後、そのまま、または公知の薬理学的に許容される酸、担体、賦形剤などと混合した医薬組成物として、経口または非経口的に投与することができる。投与形態として、例えば注射剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口剤、座剤による経腸投与等を挙げることができる。本発明の神経因性疼痛治療剤は、上記有効成分を1～90重量%、より好ましくは30～70重量%含有することが望ましい。その使用量は症状、年齢、体重、投与方法等に応じて適宜選択されるが、成人に対して、注射剤の場合、有効成分量として1日0.0001mg～1gであり、経口剤の場合、0.005mg～10gであり、それぞれ1回または数回に分けて投与することができる。また、神経因性疼痛に対する治療効果を高めることを目的とした各種補助剤を含有させることができる。更に既知の疼痛を治療するために使用されるうる薬剤と併せて用いることができ、併用される薬剤として格別に限定されるものはないが、具体的に例示すれば、抗うつ薬、抗不安薬、抗痙攣薬、局所麻酔薬、交感神経作動薬、NMDA受容体拮抗薬、カルシウムチャネル遮断薬、セロトニン受容体拮抗薬、GABA受容体機能促進薬、オピオイド作動薬、抗炎症薬等を挙げることができる。更に具体的には、アミトリプチリン、イミプラミン、デシプラミン、フルオキセチン、カルバマゼピン、ジアゼパム、ギャバペニン、バルプロ酸、カルバマゼピン、リドカイン、クロニジン、フェントラミン、プラゾシン、ケタミン、イフェンプロジル、デキストロメトルファン、メキシチレン、ケタンセリン、塩酸サルポグレラート、ベンゾジアゼピン、バルビツレート、トラマドール、フェンタニール、ジクロフェナック等が挙げられる。更にウイルス感染による神経因性疼痛治療にはアシクロビル、ファンシクロビル等の抗ウイルス剤とも併用できる。その他神経因性疼痛の治療に用いられる神経ブロック療法、鍼治療、光線療法、硬膜外通電刺激療法等と組み合わせて治療することも可能である。

治療対象となる神経因性疼痛には、その発症原因から見ると、組織損傷による侵害受容器の刺激がなく、外傷、手術、放射線療法もしくは薬物療法、さらには糖尿病、アルコール・他の薬物中毒、アミロイドーシス、ウイルス感染等により、神経そのものに傷害、機能不全が生じたときに出現する疼痛が含まれる。また機能異常が起きた神経の部位から見ると、三叉神経痛、舌咽神経痛、カウザルギー（四肢末梢神経またはその大きな枝の部分障害のあとで、交感神経機能障害による血管運動神経と発汗の異常を伴い、持続性の灼熱痛を組織の栄養障害が認められる疼痛症候群）反射性交換神経性萎縮症、求心神経遮断性疼痛、視床痛等が含まれる。この他に、帯状疱疹痛、帯状疱疹後神経痛、緊張性痙攣痛、肢端紅痛、灰白髓炎疼痛、または幻肢痛、AIDS感染者の疼痛、多発性硬化症の疼痛、パーキンソン症候群に伴う疼痛等も含まれる。中でも帯状疱疹に伴う疼痛、例えば帯状疱疹痛、帯状疱疹後神経痛等の治療に有効である。

さらに本発明は、一般式 (II)

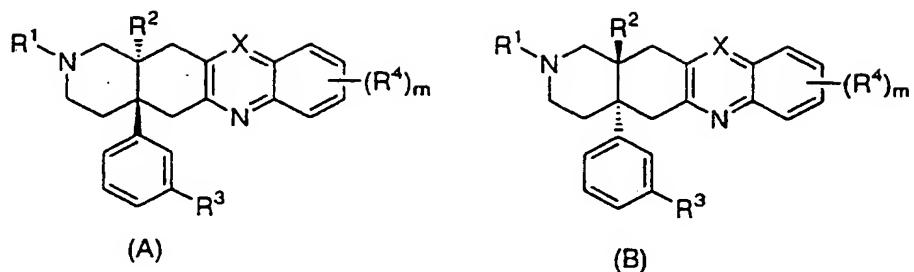


[式中、R¹は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数3から7のアルケニル、フラン-2-イルアルキル（ただしアルキル部の炭素は1から5である）、またはチオフェン-2-イルアルキル（ただしアルキル部の炭素は1から5である）を表し、R²は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、または炭素数1から5のアルカノイルオキシを表し、R³は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、または炭素数1から5のアルカノイルオキシ、または炭素数7から13のアラルキロキシを表し、XはCHまたはNを表し、mは0から2の整数を表し、m個のR⁴はそれぞれ別個に、

弗素、塩素、臭素、ヨウ素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、ニトロ、アミノ、またはアルキルアミノを表す。]で表される化合物を動物に投与することにより痛み反応を発現させることを特徴とする神経因性疼痛のモデル動物、該モデルを用いる神経因性疼痛を軽減する化合物の評価方法、該評価方法により得られる化合物である。

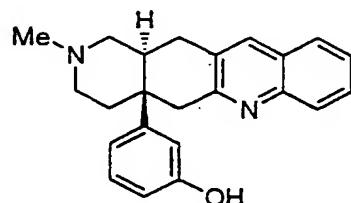
本発明のモデル動物の作成に用いる一般式 (II) で表される化合物のうち、R¹が水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルメチル、炭素数5から7のシクロアルケニルメチル、フェニル、ナフチル、炭素数7から13のフェニルアラルキル、炭素数3から7のアルケニル、フラン-2-イルアルキル（ただしアルキル部の炭素は1から5である）、またはチオフェン-2-イルアルキル（ただしアルキル部の炭素は1から5である）であり、R²が水素、ヒドロキシ、アセトキシ、プロピオノキシ、メトキシ、エトキシであり、R³が水素、ヒドロキシ、アセトキシ、プロピオノキシ、メトキシ、エトキシ、ベンジロキシであり、XがCHであり、mが0から2の整数であり、R⁴がそれぞれ別個に弗素、塩素、臭素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、ニトロ、アミノであるものが好ましい。中でも、R¹が水素、メチル、エチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペニルメチル、シクロヘキセニルメチル、ベンジル、フェネチル、トランス-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、アリル、フラン-2-イルメチル、またはチオフェン-2-イルメチルであり、R²が水素、ヒドロキシ、アセトキシ、またはメトキシであり、R³が水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシ、またはベンジロキシであり、XはCHであり、mは0から2の整数であり、m個のR⁴はそれぞれ別個に弗素、塩素、臭素、メチル、メトキシ、ニトロまたはアミノである化合物が好ましい。

また、一般式 (II) は化合物の相対配置を表すものであり、本発明の化合物はラセミ体、絶対構造が下記の一般式 (A) 、 (B)



で示される光学活性体を包含する。その中でも絶対構造が一般式 (A) で示される光学活性体が好ましい。

特に好ましくは (+) - 4 a - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メチル - 1 , 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドロ - トランス - キノリノ [2 , 3 - g] イソキノリン



である。

本発明に用いられる動物は特に限定されないが、好ましくは齧歯類、さらに好ましくはマウスである。神経因性疼痛を発現させるための化合物の投与部位としては脊髄腔内が好ましい。マウスを用いる場合、マウスの系統、週齢、雌雄などは特に限定されないが、週齢が高くなる、すなわち体重増加にともない、動物の脊髄腔内への投与が困難になるため、体重25gから35gのマウスを用いることが好ましい。

マウスで神経因性疼痛を誘発するためには、脊髄腔内に上記一般式 (II) で表される化合物を5 μ gから30 μ g程度投与することが望ましく、通常15 μ g程度が好ましく用いられる。投与溶媒としては等張性の溶液が用いられ、通常生理食塩水も十分に使用できる。脊髄腔内への投与容量は望ましくは数 μ lから2

0 μ l の範囲で、中でも 5 μ l 程度が好ましい。また、脊髄腔内への投与には 25 から 30 gauge の注射針を用いることが好ましい。

本発明における評価方法として、動物における種々の行動学的指標を利用できる。その中で正常動物ではあまり認められない引っ搔き行動、噛みつき行動、足舐め行動などを指標にすることが好ましい。これらの行動観察による評価は動物を直接的に観察することも可能であるが、ビデオ等の記録媒体を用いた評価、更に動物の動きを動物が発散する熱で検出する機械等を用いた評価も可能である。また評価時期は一般式 (II) の化合物の投与後、それらの行動が安定して発現する時間帯が望ましいが、更に好ましくは投与 5 分後から 5 分間が好ましい。

本発明のモデル動物を用い、神経因性疼痛の治療を目的とした薬物のスクリーニングまたは評価を行うとき、評価される薬物の投与経路、溶媒、容量などは特に限定されず、その薬物自身の特徴を考慮し、それらを適切に選択可能である。

上記評価方法により、動物の引っ搔き行動、噛みつき行動、足舐め行動などを抑制する化合物を、神経因性疼痛を軽減する化合物として得ることができる。

実際にここで得た化合物は他の神経因性疼痛モデル動物でも有効性を示すことから、該動物モデルの有用性が明らかにされた。それに伴い、該モデルを用いて化合物を評価し、そこで有効性を示す化合物を神経因性疼痛治療剤として開発することが可能となる。従って、ここに記載したモデル動物、モデル動物を用いた評価方法、薬物のスクリーニングまたは評価、評価により得られた化合物は、神経因性疼痛治療のための医薬品の開発に大きな進歩をもたらす。

以下、本発明を実施例に基づきより具体的に説明する。

【実施例】

実施例 1：神経因性疼痛モデル動物の作製

ddY 系マウス（実験開始時体重 22-25 g）を恒温恒湿（22 ± 1 度、55 ± 5 %）にてプラスティック製ケージ内で、12 時間明暗サイクルの条件下で飼育した。餌および水はともに自由摂取とした。

(+) - 4a - (3-ヒドロキシフェニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a - オクタヒドロ - テランス - キノリノ [2, 3 - g] イソ

キノリン（化合物1）を生理食塩水（大塚製薬）に溶解し、マウスに無麻醉下脊髄内に投与した。薬液の脊髄内投与容量はマウス1匹あたり4 μ lとし、HydenとWilcox (J. L. K. Hyden & G. L. Wilcox, Eur. J. Pharmacol., 67: 313-316, 1980) の方法に準じ、30 gaugeの針と25 μ l用のHamilton syringeを用いた。

化合物1を脊髄内投与して誘発されるscratching, bitingおよびlicking行動を仮性疼痛反応の指標とし、それらの行動が発現している持続時間を化合物1の投与5分後から5分間、20 x 13 x 10 cmの透明アクリル製ケージ内でsingle-blind法により測定した。その結果を図1に示した。化合物1を7.5 μ g/mouse以上の投与で有意、かつ用量依存的に仮性疼痛反応が増大した。この化合物1の15 μ g/mouseにより誘導される仮性疼痛反応は図2に示すようにGABA受容体作動薬Baclofenの脊髄内同時投与により、用量依存的に抑制された。しかしながら図3に示すようにMorphineの脊髄内同時投与では化合物1の15 μ g/mouseにより誘導される仮性疼痛反応は全く抑制されなかった。

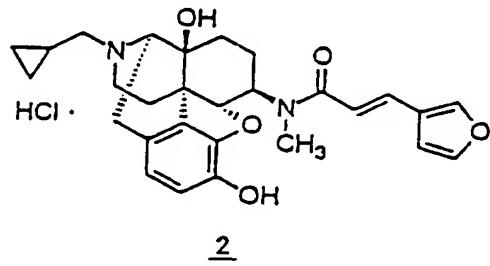
Baclofenは現在、脳血管障害や多発性硬化症などによる痙攣麻痺の治療薬として臨床上使用され、動物実験では全身投与や脳室内投与、また、脊髄内投与により抗侵害作用が発現することが知られている。更にBaclofenの脊髄内投与により神経因性疼痛 (neuropathic pain) は抑制され、臨床において神経因性疼痛に対する治療薬としての応用が期待されている。また神経因性疼痛に対して、臨床ではモルヒネは有効性を示さない。これらのことから、化合物1脊髄内投与により作製される本モデル動物が、神経因性疼痛の特徴を有していることが明らかとなった。

実施例2：神経因性疼痛抑制作用の評価-1

ddY系マウス（実験開始時体重22-25 g）を恒温恒湿（22 ± 1度、55 ± 5 %）にてプラスティック製ケージ内で、12時間明暗サイクルの条件下で飼育した。餌および水はともに自由摂取とした。

化合物1を生理食塩水（大塚製薬）に溶解し、マウスに無麻酔下脊髄内に投与した。薬液の脊髄内投与容量はマウス1匹あたり $4\text{ }\mu\text{l}$ とし、H y l d e nとW i l c o x (J. L. K. H y l d e n & G. L. W i l c o x, Eur. J. Pharmacol., 67: 313-316, 1980) の方法に準じ、30 gaugeの針と $25\text{ }\mu\text{l}$ 用のHamilton syringeを用いた。

選択的なオピオイド κ 受容体作動性化合物である(-)-17シクロプロピル-3, 14β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β -[N-メチル-トランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナン塩酸塩(化合物2)



(H. Nagase et al. Chem. Pharm. Bull. 46, 366, 1998) を脊髄内に化合物1と同時に投与し、その神経因性疼痛に対する効果を、scratching、bitingおよびlicking行動などの仮性疼痛反応を指標に評価した。それらの行動が発現している持続時間を、化合物2と化合物1 ($15\text{ }\mu\text{g/mouse}$) の同時投与5分後から5分間、 $20 \times 13 \times 10\text{ cm}$ の透明アクリル製ケージ内でsingle-blind法により測定した。なお、化合物2は生理食塩水に溶解したものを用いた。その結果を図4に示した。化合物2は 10 nmol/mouse で生理食塩水投与群と比較して有意に仮性疼痛反応を抑制し、神経因性疼痛治療に有効であることが示された。

実施例3：神経因性疼痛抑制作用の評価-2

神経因性疼痛に対する薬物の効果を判定する目的で、実施例2に示した方法と同様に、化合物2を1または 3 nmol/mouse の低用量で脊髄内に化合物1と同時投与した時、および薬物の全身暴露での評価を行うために、化合物2を

皮下投与した時の仮性疼痛反応を調べた。その結果を図5、図6に示した。いずれの場合も用量依存的に仮性疼痛反応を抑制し、化合物₂が神経因性疼痛に有効であることが示された。また、全身暴露でも化合物₂の有効性が示されたことにより、薬物の局所投与を行わなくても、つまり薬剤学的に許容できる様々な剤型による投与でも化合物₂は有効性を示すことが明らかになった。

実施例4：座骨神経結紮モデルにおける薬物の神経因性疼痛抑制作用の評価
化合物₂の神経因性疼痛抑制作用を、既に広く知られた他の神経因性疼痛モデルを用いて検討した。すなわちA. B. Malmberg and A. I. Basbaum (Pain, 76, 215-222, 1998) らの方法を多少改変して、座骨神経部分結紮モデルマウスにおける化合物₂の作用を検討した。神経因性疼痛で一般的に認められるアロディニアあるいは痛覚過敏の測定には、強さの異なる2本のvon Frey hair (0.17、1.48 g) を用いた。手術後4週間経過したマウスをアクリルケージ (90×100×300 mm) に入れ、少なくとも30分間環境に慣らしたのち、後肢足蹠に垂直にvon Frey hairを軽く曲がる程度に3秒程度適用した。これを数秒おきに6回繰り返した。このときの反応は以下のようにスコアをつけた。

0：無反応、1：後肢のlifting、2：後肢の鋭い逃避反応およびflinching

薬物投与前、薬物投与30分後、2時間後に手術足および反対対照足の反応を測定し、手術足のスコアと対照足スコアの差をアロディニアおよび痛覚過敏として評価した。つまり差が大きければアロディニアや痛覚過敏の程度が大きいことを示す。化合物₂は生理食塩水に溶解し、薬液を皮下投与した。なお対照溶媒は生理食塩水とした。結果を図7に示した。薬物投与前において両群ともアロディニアあるいは痛覚過敏症状を示し、手術足スコアと対照足スコアの差は同じであった。投与30分後、化合物₂はアロディニア、痛覚過敏を抑制したが、対照溶媒投与群は改善効果を示さなかった。なお、2時間後に薬物の効果は消失した。これらの結果から実施例1の神経因性疼痛モデルで有効性を示した化合物が、他の神経因性疼痛モデルでも有効性を示すことが判った。

実施例5：帯状疱疹に伴う疼痛に対する薬物の痛覚過敏、アロディニニア抑制作用の評価

神経因性疼痛に分類される帯状疱疹に伴う疼痛に対する化合物₂の治療効果を検討した。治療効果の評価は、Pain, 86, 95-101, 2000記載の方法にしたがって作成した動物モデルを用いて行った。化合物₂を経口投与した時の結果を図8に示した。投与30分後、化合物₂は用量依存的に帯状疱疹に伴うアロディニニアあるいは痛覚過敏を抑制し、帯状疱疹に伴う疼痛に対して有効性を示すことが判った。

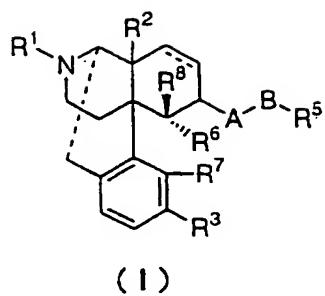
これらの実施例により、実施例1の動物モデルを用いて化合物の評価を行い、そこで有効性を示した化合物が他の神経因性疼痛動物モデルにおいてアロディニアあるいは痛覚過敏を改善する効果のあることが証明された。このことから実施例1のモデル動物および該モデルを用いた化合物の評価法の有用性が示されるとともに、また更にそこで有効性を示した化合物を神経因性疼痛治療剤として開発することが可能となった。従って、ここに記載したモデル動物、モデル動物を用いた評価方法、薬物のスクリーニングまたは評価、評価により得られた化合物は神経因性疼痛治療のための医薬品の開発に大きな進歩をもたらすと考えられる。

産業上の利用可能性

本発明の神経因性疼痛治療剤は、神経因性疼痛の薬物療法に有用である。また、本発明の神経因性疼痛のモデル動物はヒトにおける神経因性疼痛と同様の症状を発現する簡便なモデルであり、本発明のモデル動物を用いることにより、効率よく薬剤の神経因性疼痛に対する治療効果の判定が可能になる。すなわち、本発明により、神経因性疼痛の治療のための医薬品の開発が飛躍的に進歩する。

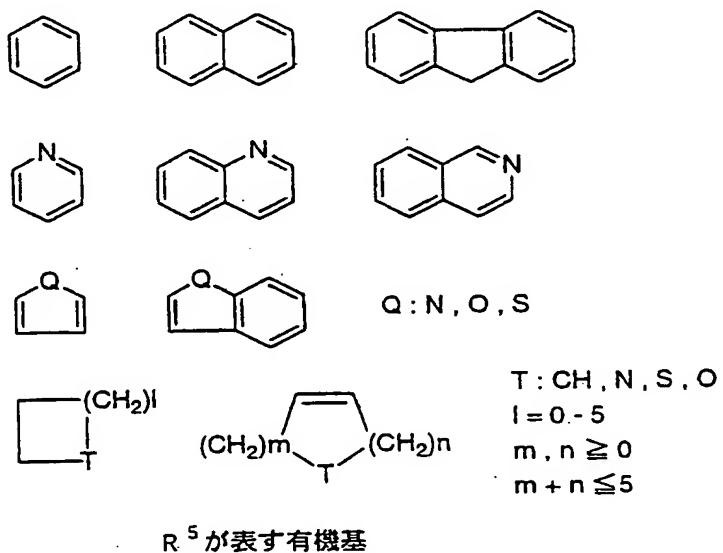
請求の範囲

1. 一般式 (I)



[式中、 \cdots は二重結合または単結合を表し、R¹は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数6から12のアリール、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル、炭素数1から5のフラン-2-イルアルキル、または炭素数1から5のチオフェン-2-イルアルキルを表し、R²は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルキル、-NR⁹R¹⁰を表し、R⁹は水素、炭素数1から5のアルキルを表し、R¹⁰は水素、炭素数1から5のアルキル、-C(=O)R¹¹を表し、R¹¹は水素、フェニル、炭素数1から5のアルキルを表し、R³は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、または炭素数1から5のアルコキシを表し、Aは-XC(=Y)-、-XC(=Y)Z-、-X-または-XSO₂-（ここでX、Y、Zは各々独立してNR⁴、SまたはOを表し、R⁴は水素、炭素数1から5の直鎖または分岐アルキル、または炭素数6から12のアリールを表し、式中R⁴は同一または異なっていてもよい）を表し、Bは原子価結合、炭素数1から14の直鎖または分岐アルキレン（ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、およびフェノキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい）。

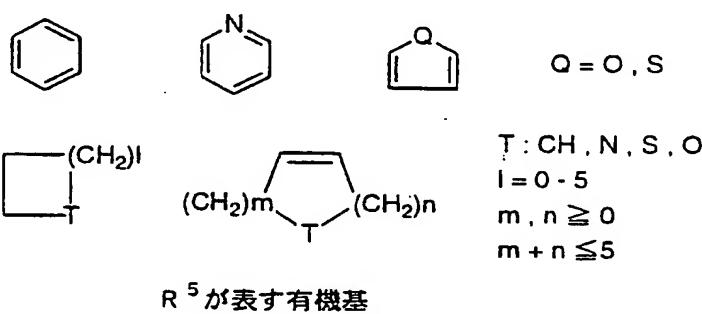
二重結合および／または三重結合を1から3個含む炭素数2から14の直鎖または分岐の非環状不飽和炭化水素（ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、およびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい）、またはチオエーテル結合、エーテル結合および／もしくはアミノ結合を1から5個含む炭素数1から14の直鎖または分岐の飽和または不飽和炭化水素（ただしヘテロ原子は直接Aに結合することではなく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい）を表し、R⁵は水素または下記の基本骨格：



を持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トルフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表し、R⁶は水素、R⁷は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、もしくはR⁶とR⁷は一緒になって-O-、-CH₂-、-S-を表し、R⁸は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルカノイルを表す。] で表され

る化合物、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする神経因性疼痛治療剤。

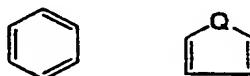
2. 一般式 (I) において、R¹は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルメチル、炭素数5から7のシクロアルケニルメチル、炭素数7から13のフェニルアルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル、炭素数1から5のフラン-2-イルアルキル、炭素数1から5のチオフェン-2-イルアルキルであり、R²が水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシであり、R³が請求項1の定義に同じであり、Aが-XC(=Y)-、(ここでXはNR⁴、S、またはOを表し、YはOを表し、R⁴が水素、または炭素数1から5のアルキルを表す)、-XC(=Y)Z-、-X-、または-XSO₂- (ここで、XはNR⁴を表し、YはOまたはSを表し、ZはNR⁴またはOを表し、R⁴は水素または炭素数1から5のアルキルを表す)であり、Bが-(CH₂)_n- (n=0~10)、-(CH₂)_n-C(=O)- (n=1~4)、-CH=CH-(CH₂)_n- (n=0~4)、-C≡C-(CH₂)_n- (n=0~4)、-CH₂-O-、-CH₂-S-、-(CH₂)₂-O-CH₂-、-CH=CH-CH=CH-(CH₂)_n- (n=0~4)であり、R⁵が水素または下記の基本骨格：



を持つ有機基 (ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トルフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上

の置換基により置換されてもよい) であり、R⁶とR⁷が一緒になって-O-であり、R⁸が水素である請求項1記載の神経因性疼痛治療剤。

3. 一般式(I)において、R¹がメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジル、フェネチル、フラン-2-イル-メチル、チオフェン-2-イル-メチルであり、R²が水素、ヒドロキシ、アセトキシであり、R³がヒドロキシ、アセトキシ、メトキシであり、Aが-XC(=Y)-または-XC(=Y)Z-(ここで、XはNR⁴を表し、YはOを表し、ZはNR⁴またはOを表し、R⁴は炭素数1から5のアルキルを表す)であり、Bが-(CH₂)_n-(n=1~3)、-CH=CH-(CH₂)_n-(n=0~4)、-C≡C-(CH₂)_n-(n=0~4)、-CH₂-O-、-CH₂-S-であり、R⁵が水素または下記の基本骨格:



Q: O, S

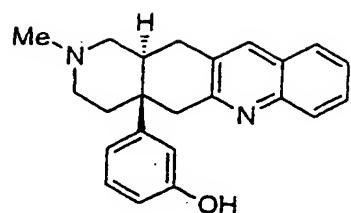
R⁵が表わす有機基

を持つ有機基(ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トルフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい)であり、R⁶とR⁷が一緒になって-O-であり、R⁸が水素である請求項1記載の神経因性疼痛治療剤。

4. 神経因性疼痛が帯状疱疹に伴う疼痛である請求項1~3記載の神経因性疼痛治療剤。

5. (+)-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-1,2,3,4,4a,5,12,12a-オクタヒドロ-トランス-キノリノ[2,3-g]イ

ソキノリン



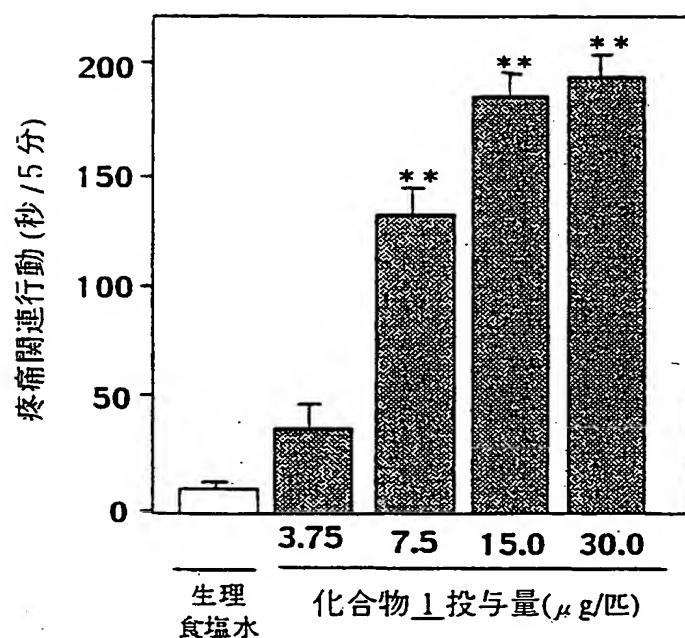
をマウスの脊髄腔内に投与することにより、痛み反応を発現させることを特徴とする神経因性疼痛のモデル動物。

6. 請求項5記載の神経因性疼痛のモデル動物を用いる神経因性疼痛を軽減する化合物の評価方法。

7. 請求項6記載の評価方法により得られる化合物。

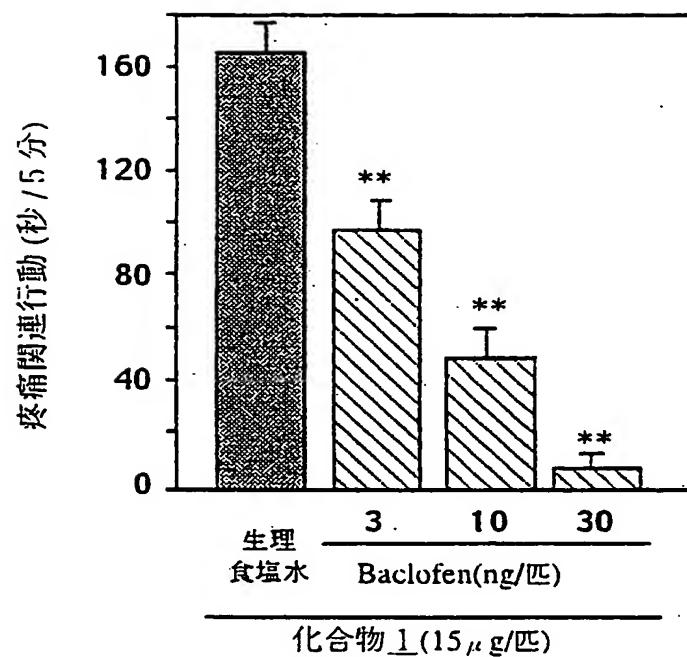
PAGE PAGE BLANK (USPTO)

図 1



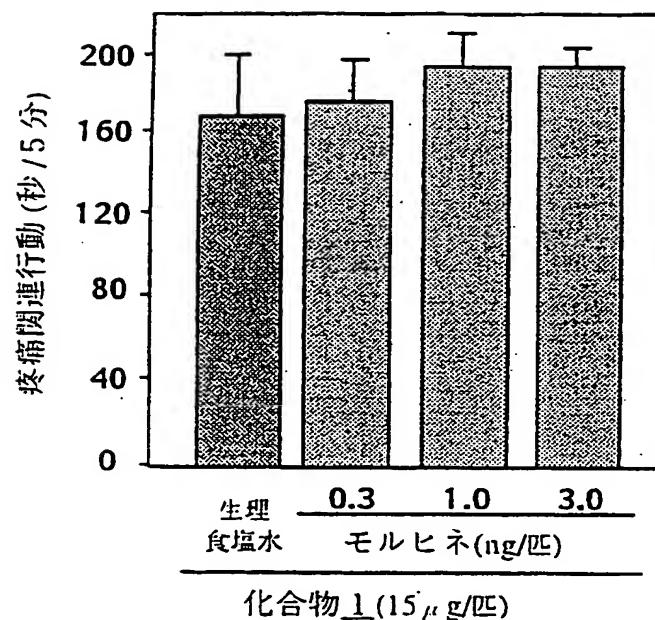
THIS PAGE BLANK (USPTO)

図 2



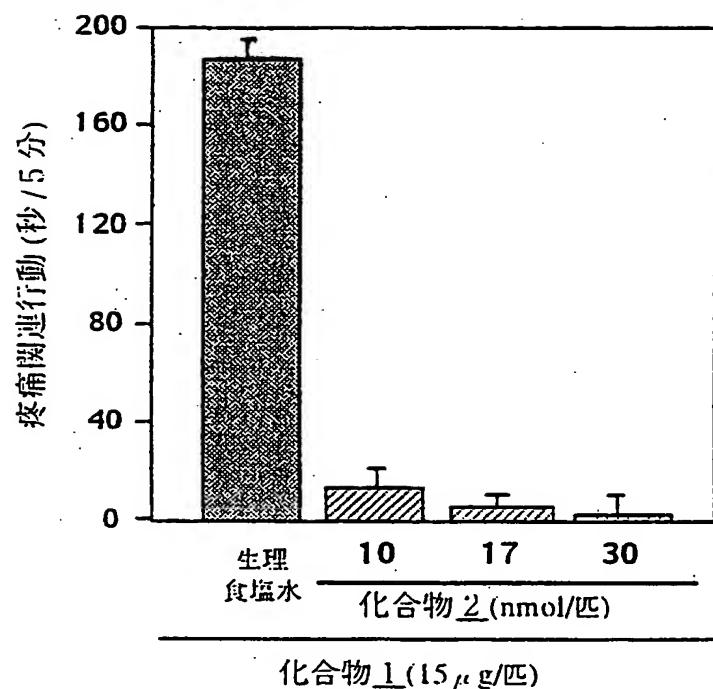
THIS PAGE BLANK (USPTO)

図 3



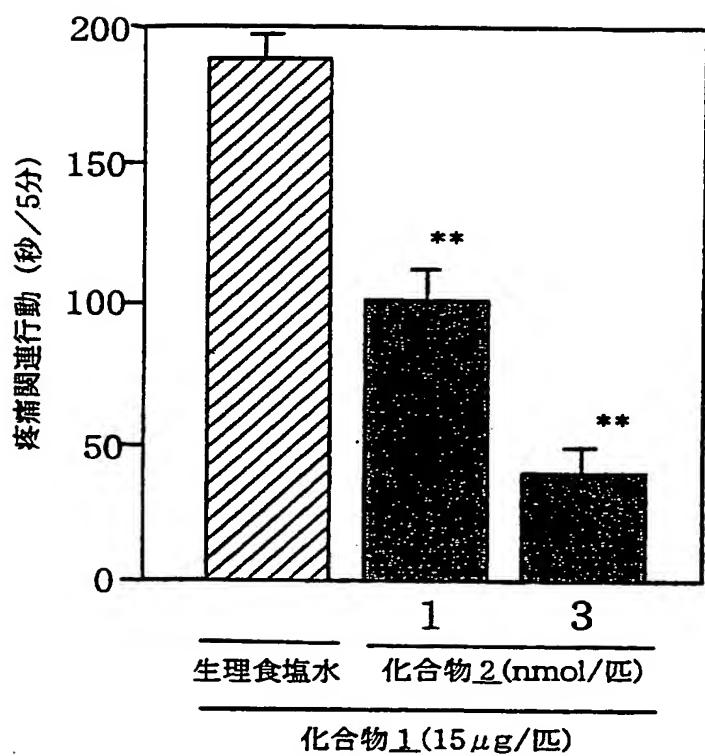
THIS PAGE BLANK (USPTO)

図 4



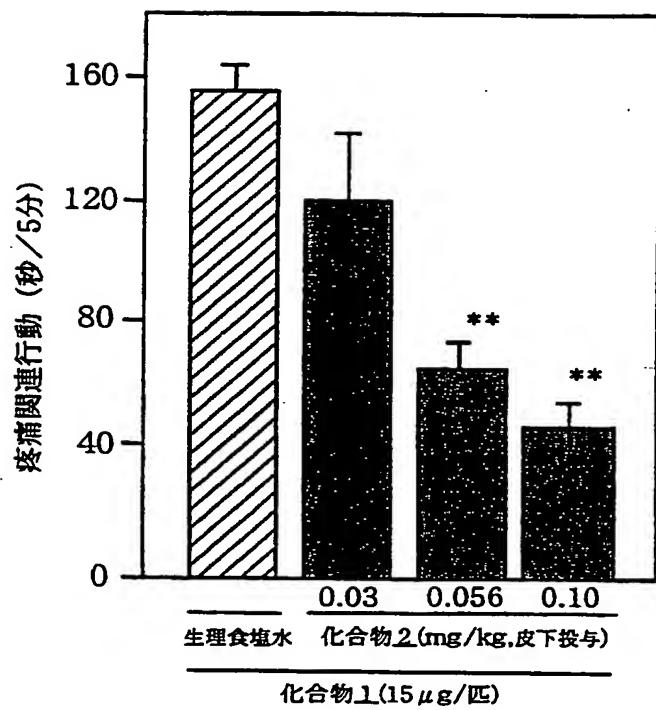
THIS PAGE BLANK (USPTO)

図 5



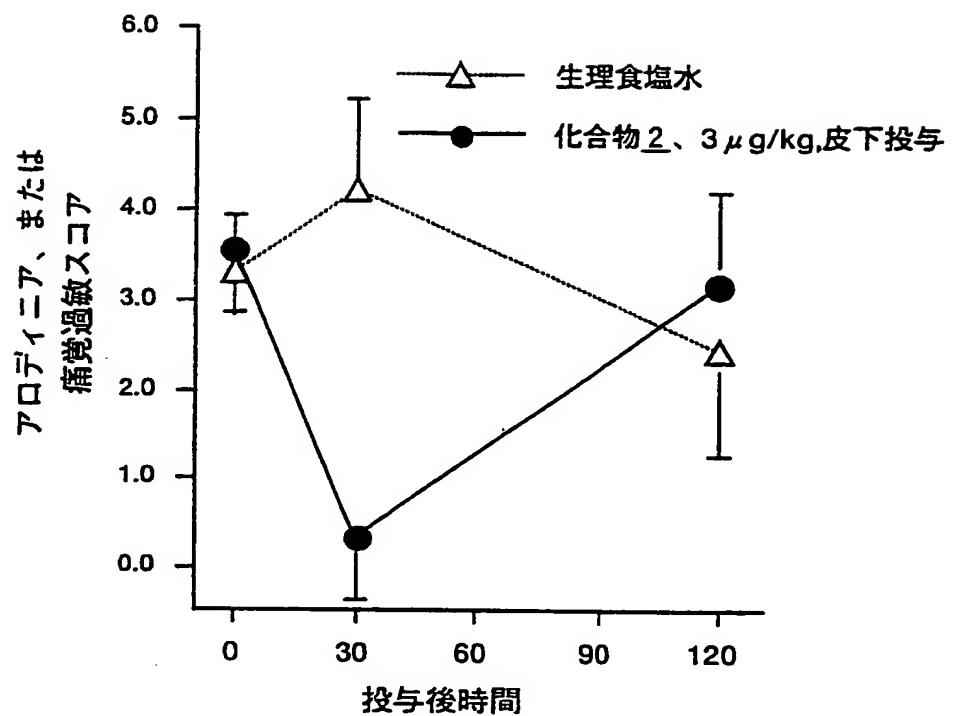
THIS PAGE BLANK (USPTO)

図 6



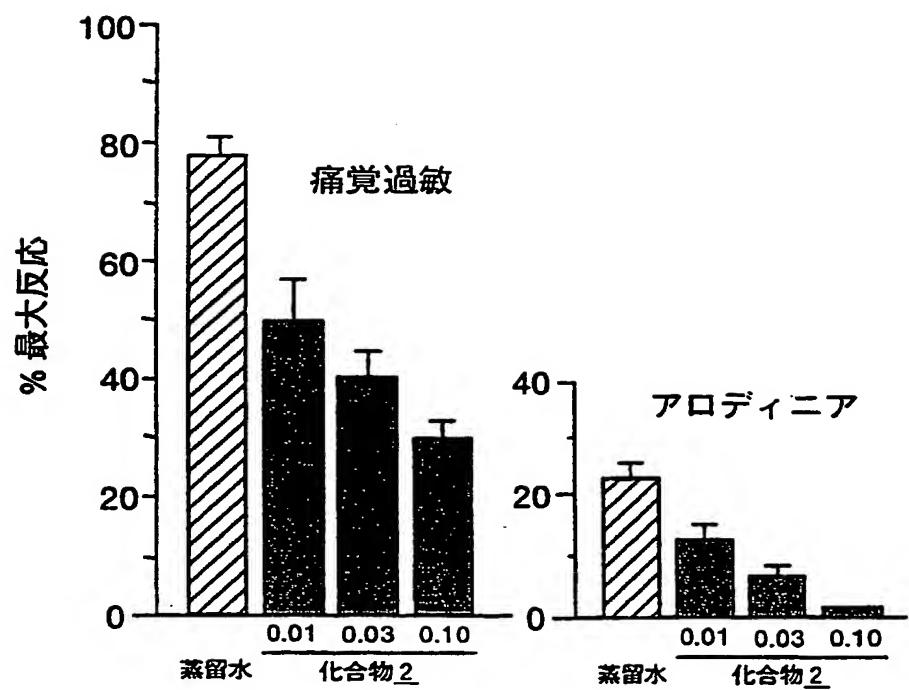
THIS PAGE BLANK (USPTO)

図 7



THIS PAGE BLANK (USPTO)

図 8



THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05690

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D489/06, 489/08, 471/04, A61K31/485, 31/4738, A61P25/04,
A61K45/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D489/06, 489/08, 471/04, A61K31/485, 31/4738, A61P25/04
A61K45/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPUS (STN), CAOLD (STN),
MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP, 577847, A1 (Toray Industries, Inc.), 12 January, 1994 (12.01.94), Japanese Patent No.2525552 cited in the present specification & WO, 93/15081, A1 & JP, 5-509616, A	1-4
Y	Nagase, H. et al., "Discovery of a structurally novel opioid κ-agonist derived from 4,5-epoxymorphinan" Chem. Pharm. Bull. (1998), Vol.46, No.2, pp.366-369 Cited in the present specification	1-4
Y	Keita, H. et al., "Antinociceptive effect of a kappa-opioid receptor agonist that minimally crosses the blood-brain barrier (ICI 204448) in a rat model of mononeuropathy" Eur. J. Pharmacol. (1995), Vol.277, Nos.2-3, pp.275-80, See "Discussion"	1-4
A	Martin, Thomas J., et al., "Anti-allodynic actions of intravenous opioids in the nerve injured rat: potential utility of heroin and dihydroetorphine against neuropathic pain" Eur. J. Pharmacol. (1998), 357(1), 25-32	1-4

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 November, 2000 (14.11.00)

Date of mailing of the international search report
28 November, 2000 (28.11.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05690

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Tseng, Leon F., et al., "Delta-1 opioid receptor-mediated antinociceptive properties of a nonpeptidic delta opioid receptor agonist, (-)-TAN-67, in the mouse spinal cord" J. Pharmacal. Exp. Ther. (1997), Vol. 280, No. 2, pp. 600-605 Cited in the present specification	5-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05690

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 7 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

It cannot be technically understood what chemicals the "compounds" as described in claim 7 are, since chemical structure, properties, characteristics, etc. for specifying chemicals are unknown. Also, there is disclosed no particular example of the compounds obtained by the evaluation method described therein. Such being the case, the description does not comply with the definite requirements at such a level as enabling a meaningful international search (Article 17(2)(a)(ii) of the PCT).
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions as set forth in claims 1 to 4 pertain to remedies for neuropathic pain containing publicly known compounds and the technical idea thereof depends on a specific physiological function of compounds of a specific structure.

On the other hand, the inventions as set forth in claims 5 and 6 pertain to model animals for evaluating compounds which are useful in treating neuropathic pain and an evaluation method with the use of the same. Thus, it is considered that the technical ideas reside in the animals per se and the method of the utilization thereof.

The inventions of claims 1 to 4 and the invention of claims 5 and 6 have no technical matter in common but relating to methods of treating the same disease. Therefore, these two groups of inventions differ from each other in technical idea. Such being the case, this application involves two or more groups of inventions.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C 07 D 489/06, 489/08, 471/04, A 61 K 31/485, 31/4738,
A 61 P 25/04, A 61 K 45/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C 07 D 489/06, 489/08, 471/04, A 61 K 31/485, 31/4738,
A 61 P 25/04, A 61 K 45/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN),
MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP, 577847, A1 (TORAY INDUSTRIES, INC.), 12.1月.1994 (12.01.94), 明細書中に日本国特許 2525552号として引用 & WO, 93/15081, A1 & JP, 5-509616, A	1-4
Y	Nagase, H., et al., 'Discovery of a structurally novel opioid κ -agonist derived from 4,5-epoxymorphinan' Chem. Pharm. Bull. (1998), Vol. 46, No. 2, p. 366-369, 明細書中に引用	1-4

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

国際調査を完了した日 14.11.00	国際調査報告の発送日 28.11.00
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 新留 豊 4 C 9639 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Keita, H et al., 'Antinociceptive effect of a kappa-opioid receptor agonist that minimally crosses the blood-brain barrier (ICI 204448) in a rat model of mononeuropathy' Eur. J. Pharmacol. (1995), Vol. 277, No. 2-3, p. 275-80, 'Discussion' 参照	1-4
A	Martin, Thomas J., et al., 'Anti-allodynic actions of intravenous opioids in the nerve injured rat: potential utility of heroin and dihydroetorphine against neuropathic pain' Eur. J. Pharmacol. (1998), 357(1), 25-32	1-4
A	Tseng, Leon F., et al, 'Delta-1 opioid receptor-mediated antinociceptive properties of a nonpeptidic delta opioid receptor agonist, (-)-TAN-67, in the mouse spinal cord' J. Pharmacol. Exp. Ther. (1997), Vol. 280, No. 2, p. 600-605 明細書中に引用	5-6

第一欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. 請求の範囲 7 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
 請求の範囲7に記載の「化合物」がどのような化学物質であるのかにつき、化学物質を特定するための化学構造、物性・特性等が不明であるので技術的に把握できず、また記載された評価方法により得られる化合物の具体例も開示されていないので、有意義な国際調査なし得る程度にまで所定の要件を満たしていない。（PCT17条(2)(a)(ii)）
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第二欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-4に係る発明は、公知化合物を含む神経因性疼痛（neuropathic pain）の治療剤であり、その技術的思想は特定構造の化合物が有する特定の生理学的作用に依存している。

一方、請求の範囲5、6に係る発明は、神経因性疼痛の治療に有用な化合物を評価するためのモデル動物及びそれを用いた評価方法であり、該動物、及びその利用方法自体に技術的思想があると認められる。

請求の範囲1-4の発明と、請求の範囲5、6に係る発明は、同一疾患の治疗方法に関連するという点以外には技術的な共通点がなく、したがってそれらの技術的思想は異なる。したがって、本願には二以上の発明がある。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (uspto)